

Morbus Darier und Depression – besteht eine genetische Verbindung?

Übersicht und klinischer Fall

Der Morbus Darier (Morbus Darier-White, Keratosis follicularis) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Hauterkrankung mit einer Prävalenz zwischen 1:30.000 in Schottland und 1:100.000 in Dänemark. Sie wurde erstmals 1889 von Darier und White unabhängig voneinander beschrieben. Aufgrund der Assoziation mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen, insbesondere der bipolaren affektiven Störung, ist sie von Interesse für die Nervenheilkunde.

Klinik, Diagnostik und Verlauf

Die Diagnose des Morbus Darier wird klinisch und histopathologisch gestellt [3, 15, 29]. Meist zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr zeigen sich hautfarbene bis braune, feste, etwas seborrhoische, hyperkeratotische Papeln, die zu Plaques und papillomatösen Massen konfluieren können. Prädilektionsstellen sind das Kapillitium, die Stirn, das Gesicht, der Thorax, die Leisten und die Gesäßfalte. Die meisten Patienten klagen über Juckreiz und übelriechende Läsionen v. a. in den Beugefalten. Typisch sind außerdem flache, warzenartige Papeln an Hand und Fuß, die nach Abheilung eine Hypopigmentierung hinterlassen können. Weitere Merkmale sind charakteristische Veränderungen der Nägel und eine Beteiligung der Mundschleimhaut. Histopathologisch ist die Erkrankung gekennzeichnet durch Auflösung des Zellverbandes (*Akantholyse*) mit suprabasaler Spaltbildung, ab-

normen Verhornung (*Dyskeratose*) und abnormen Keratinozyten. Der Verlauf ist chronisch-schubartig. Schübe stehen im Zusammenhang mit heißem Wetter, UV-Exposition, Medikamenteneinnahme (v. a. Steroide und Lithium) und mechanischem Trauma. Spontanremissionen kommen vor.

Ätiologie und Pathogenese

Dem Morbus Darier liegt ein Defekt einer Calcium-ATPase des sarko/endoplasmatischen Retikulums zugrunde (SERCA-2). Die SERCA-2 gehört zur P-Typ-Pumpen-Familie. SERCA-2b wird vor allem im Epithel exprimiert. Es ist jedoch nicht klar, wieso der Phänotyp erst im Laufe des Lebens exazerbiert. Wie der Pumpendefekt mit dem histopathologischen Phänotyp zusammenhängt, ist derzeit Gegenstand der Forschung.

Therapie

Es gibt keine kausale Therapie des Morbus Darier. Eine symptomorientierte Therapie muss sich nach der Schwere der Erkrankung richten. In leichten Fällen genügen Schutz vor UV- und Wärmeexposition sowie Emollenzien. In schwereren Fällen haben sich orale Retinoide (Acetretin und Isotretinoin) als hilfreich erwiesen. Topische Retinoide verursachen Hautreizungen und sind daher nur eingeschränkt brauchbar. Für die Wirksamkeit anderer Therapiemöglichkeiten (5-Fluoruracil, Ta-

zaroten, Calcipotriol, Cyclosporine, hormonelle Kontrazeptiva, Diltiazem, photodynamische Therapie sowie chirurgische Interventionen) wurde bisher keine überzeugende Evidenz erbracht [3]. Die Laserablation der Epidermis zeigt erste Erfolg versprechende Ergebnisse [3].

Genetik

Der Morbus Darier wird mit einer hohen Penetranz (95%) autosomal-dominant vererbt (95%) [3, 29]. Eine Reihe von Fällen tritt sporadisch auf, und es sind auch postzygotische Mutationen mit segmentiertem Auftreten bekannt, bei denen die Mutation nur in betroffenen Hautarealen vorkommt. Die pathogenetische Mutation liegt auf dem Locus 12q23–24 im ATP2A2-Gen, das für die SERCA-2 kodiert. Einige Dutzend Mutationen wurden bisher bestimmt, darunter Nonsens-, Frameshift-, Splice-Shift- und Aminosäureaustauschmutationen. Ein Phänotyp (*akrale Hämorrhagien*) konnte einer bestimmten Mutation zugeordnet werden, für die anderen Mutationen ist keine Zuordnung zum Phänotyp bekannt. Aufgrund der zahlreichen Mutationen hat die molekulargenetische Untersuchung keine klinisch-diagnostische Bedeutung.

Komorbidität

Die bis 2005 publizierten Studien zur Komorbidität des Morbus Darier mit neuropsychiatrischen Erkrankungen sind in

Tabelle 1 Studien zur Komorbidität des Morbus Darier		
Autoren	Art der neuropsychiatrischen Störung	Herkunft
Kasuistiken		
Medansky u. Woloshin [21]	Mehrere Fälle mit mentaler Retardierung und Schizophrenie	USA
Hellwig et al. [14]	Schizophreniforme Psychose, Z. n. schwerer Depression	Deutschland
Ehrt und Brieger [9]	Schwere Depression	Deutschland
Mei et al. [22]	Bipolare Störung	Italien
Wang et al. [31]	Bipolare Störung I	Taiwan
Familienkasuistiken/Linkagestudien		
Getzler u. Flint [12]	Mentale Retardierung und Psychosen	Kanada
Burge u. Wilkinson [1]	Mentale Retardierung und Depression, jedoch keine Angaben zur Konsistenz der Komorbidität innerhalb von Familien	UK
Craddock et al. [6]	Affektive Erkrankung	UK
Ewald et al. [10]	Bipolare affektive Störung (2 Familien)	Dänemark
Ruiz-Perez et al. [27]	Einzelne Fälle und Familien mit Erkrankung, jedoch nur unvollständige Konsistenz der Komorbidität innerhalb von Familien, u. a. mentale Retardierung, Schizophrenie, Epilepsie, Depression	UK, Niederlande, Schweiz, Schweden, Ungarn, Österreich
Cordeiro et al. [4]	Schwere Depression	Brasilien
Ringpfeil et al. [25]	Einzelne Fälle mit Erkrankung, jedoch keine Angaben zur Konsistenz der Komorbidität innerhalb von Familien, u. a. Depression, Suizidalität, Schizophrenie, Epilepsie, Verhaltens- und Lernstörungen	USA, Mexiko, Deutschland
Jones et al. [19]	Affektive Erkrankung	UK
Takahashi et al. [30] und Sato et al. [28]	Nicht näher beschrieben	Japan
Fall-Kontroll-Studien		
Denicoff et al. [8]	Suizidgedanken	USA

■ **Tab. 1** zusammengefasst. Ein Zusammenhang mit affektiven Erkrankungen lässt sich gut belegen. Studien, die eine Komorbidität mit anderen Störungen beschreiben, gibt es größtenteils nicht; für den Zusammenhang mit der Schizophrenie konnte keine Evidenz gefunden werden [24]. Für die Assoziation von affektiven Erkrankungen mit dem Morbus Darier sind folgende Erklärungen möglich [4]:

1. Es handelt sich um eine zufällige Komorbidität.
2. Der Zusammenhang ist medikamentös bedingt. Die Einnahme von Lithium, als Prophylaxe affektiver Erkrankungen gebräuchlich, kann die Symptomatik des Morbus Darier ver-

schlechtern [2, 23] oder sogar erstmals auslösen [26]. Es wurde lange spekuliert, dass orale Retinoide, Therapie der Wahl beim schweren Morbus Darier, möglicherweise Depressionen auslösen können. Systematische Studien konnten diese Ansicht jedoch nicht stützen [16].

3. Depressionen sind als reaktive Störung aufgrund der belastenden Erkrankung zu interpretieren und hängen nicht mit einer biologisch bedingten Suszeptibilität zusammen („*reactive hypothesis*“).
4. Die SERCA-2-Mutation ist direkt für die affektive Erkrankung verantwortlich („*pleiotropy-hypothesis*“).

5. In der Nähe des SERCA-2-Genlokus liegen ein oder mehrere Suszeptibilitätsgene für affektive Erkrankungen („*linkage-hypothesis*“).

Die ersten drei Hypothesen lassen erwarten, dass das Auftreten affektiver Erkrankungen zufällig über die Morbus-Darier-Patienten verteilt ist. Das ist aber nicht der Fall: Im Gegenteil treten affektive Erkrankungen nur in bestimmten Stammbäumen auf. Speziell gegen die Hypothese reaktiver Depression spricht auch, dass Suizidgedanken beim Morbus Darier häufiger sind als bei ähnlich schweren Hauterkrankungen [4]. Als biologische Erklärungen stehen also die Pleiotropie- und die Linkagehypothese zur Verfügung.

Die Pleiotropiehypothese postuliert, dass die ATP2A2-Mutationen direkt zur affektiven Erkrankung führen. Jedoch nicht jeder Patient mit Morbus Darier leidet auch an einer affektiven Störung, und die Komorbidität ist nicht zufällig verteilt, sondern familiär geclustert. Können also nur bestimmte Mutationen des ATP2A2-Gens affektive Störungen bedingen? Man würde dann erwarten, dass innerhalb von Familien die Komorbidität vollständig ist. Zumindest in einer Familie kommen jedoch affektiv Erkrankte ohne Morbus Darier vor, und in dieser Familie ist die Assoziation der affektiven Erkrankung mit einem Marker in der Nähe des SERCA-2-Lokus größer als die Assoziation mit dem SERCA-2-Gen selber [19]. Über Familien hinweg zeigte sich in einer Studie zwar eine Assoziation neuropsychiatrischer Erkrankungen mit der Art der Mutation (vermehrt Missens-Mutationen am 3'-Ende) [17], in zwei anderen Stichproben betroffener Familien war jedoch kein Zusammenhang zu finden [25, 27]. Es gelang auch nicht, Mutationen im SERCA-2-Gen zu finden, die nicht zum Morbus Darier führen („*silent polymorphisms*“) und mit affektiven Erkrankungen verknüpft sind [18]. All das spricht für die Linkagehypothese, und es ist gelungen, den Suszeptibilitätslokus auf eine 6,5-Mb-Region in der Nähe des ATP2A2-Gens einzugrenzen [13]. Loci in dieser Region wurden auch in mehreren unabhängigen Linkagestudien zu affektiven Erkrankungen gefunden, bei denen die Familien nicht vom Morbus Darier betrof-

fen waren [5, 7]. Die zugrunde liegenden Gene konnten jedoch bislang nicht identifiziert werden [11, 13].

Alle in Europa und Amerika beschriebenen Mutationen führen zu einem ausgeprägten bis vollständigen Funktionsverlust der Calcium-ATPase. In Japan wurden drei Mutationen beschrieben, die nur zu geringer Funktionseinschränkung (und gleichwohl zum Morbus Darier) führen. Nur eine dieser Mutationen ist mit neuropsychiatrischen Erkrankungen assoziiert [28]. Hier ist ein pleiotroper Effekt prinzipiell denkbar, jedoch bisher nicht untersucht.

Klinischer Fall

Anamnese

Die 44-jährige, ledige Patientin wurde nach einem Suizidversuch zur sechsten psychiatrischen Hospitalisation in unsere Klinik aufgenommen. Seit 1982 befindet die Patientin aufgrund fast durchgehender depressiver Verstimmung in einer ambulanten nervenärztlichen Behandlung. In dieser Zeit kam es zweimal zu schweren depressiven Episoden mit längerer Hospitalisation. Weder die pharmakologische Behandlung (Amitriptylin, Trimipramin, Clomipramin, Moclobemid, Citalopram, Escitalopram, Venlafaxin, Mirtazapin, Olanzapin, Chlordiazepoxid, Lorazepam und Alprazolam, teils in Mono- teils in Kombinationsbehandlung) noch die ambulante Gesprächspsychotherapie führten zu einer vollständigen Remission der depressiven Symptomatik. Ein seit dem 5. Lebensjahr bekannter M. Darier wird seit der Diagnosestellung in floriden Phasen mit Isotretinoin und Clindamycin behandelt, wobei kein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Behandlung und den depressiven Episoden besteht. Die Mutter der Patientin hat sich im Rahmen einer depressiven Störung suizidiert. Kontakte zur weiteren Familie bestanden seitens der Patientin nicht.

Befunde

Psychopathologie

Wache, orientierte Patientin mit depressivem Syndrom: starrer, trauriger Affekt, gehemmte Psychomotorik mit starrer Mi-

mik, Gedankenkreisen, Derealisations- und Depersonalisationserleben, Früherwachen, Appetitmangel, Gewichtsabnahme, zirkadiane Rhythmik mit Morgentief. Akute Suizidalität. Keine Störungen des formalen oder inhaltlichen Denkens, keine inhaltlichen Denkstörungen.

Körperstatus

Integumentum: Effloreszenzen im vorderen Brust-Arm-Bereich und an den Streckseiten der Beine.

Symptomfragebogen

Klinisch relevante Persönlichkeitsmerkmale wurden zu Beginn der stationären Behandlung mit dem MMPI-K (Minnesota Multiphase Personality Inventory) erfasst. Es zeigten sich im Vergleich zur Normstichprobe um über 2 Standardabweichungen erhöhte Werte in den Skalen zur Depressivität, Psychasthenie und sozialen Introversion. Die Validitätsskalen lagen im Normbereich, so dass die subjektiven Angaben als valide und reliabel angesehen werden dürfen.

Diagnose

Aufgrund der Symptomatik konnte sowohl eine Dysthymie (ICD-10: F34.1) als auch mindestens zwei schwere depressive Episoden (ICD-10: F32.3) diagnostiziert werden. In Anlehnung an den Klassifikationsvorschlag von Keller und Shapiro [20] ist im vorliegenden Fall von einer „double depression“ auszugehen, wie sie bei etwa 25% der Patienten mit schwerer Depression vorliegt.

Verlauf und Therapie

Initial erfolgte eine reine psychopharmakologische Behandlung mit Umstellung von Trimipramin auf Doxepin. Außerdem erfolgte eine Kombination mit Risperidon bei zunehmend drängenden Gedanken und Wahnstimmung. Da eine Besserung der Symptomatik ausblieb, augmentierten wir mit Lithium, da die Patientin zu diesem Zeitpunkt andere Augmentationsstrategien ablehnte. Bei nur geringer Besserung wurde nach 8 Wochen begleitend eine kognitive Verhaltenstherapie begonnen. Aufgrund der geringen Response und anticholinergischer Nebenwir-

Zusammenfassung · Summary

Nervenarzt 2007 · 78:81–84
DOI 10.1007/s00115-006-2116-9
© Springer Medizin Verlag 2006

D. R. Bach · F. Moggi · T. J. Müller · E. Seifritz · W. K. Strik · G. Wirtz

Morbus Darier und Depression – besteht eine genetische Verbindung? Übersicht und klinischer Fall

Zusammenfassung

Der Morbus Darier ist eine seltene Hauterkrankung, die autosomal-dominant vererbt wird und durch eine Mutation im SERCA (sarco/endoplasmic reticulum calcium transporter)-2-Gen verursacht wird. In einigen Stammbäumen ist das Auftreten des Morbus Darier eng mit dem Vorkommen affektiver Erkrankungen verknüpft. Die wahrscheinlichste Ursache ist ein Suszeptibilitätsgen für affektive Erkrankungen in der Nähe des SERCA-2-Gens. Als Suszeptibilitätslokus konnte eine 6,5-Mb-Region identifiziert werden. Auch Studien mit affektiv erkrankten Stichproben, die nicht an Morbus Darier leiden, weisen ein Signal in der gleichen Region auf. Das zugrunde liegende Gen ist jedoch noch nicht identifiziert.

Schlüsselwörter

Morbus Darier · Keratosis follicularis · Depression · Affektive Erkrankungen · Molekulargenetik

Possible genetic link between Darier's disease and depression. Review of the literature and case history

Summary

Darier's disease is a rare, inherited autosomal dominant skin disorder caused by a mutation in the sarcoendoplasmic reticulum calcium transporter (SERCA)-2-gene. In a number of pedigrees, Darier's disease closely relates with affective disorder. The most likely hypothesis for this is a susceptibility gene for affective disorder near the SERCA-2-gene. A 6.5-megabase region could be identified as a susceptibility locus. This region constitutes a susceptibility locus also in affective disorder without Darier's disease. The underlying gene has not yet been identified.

Keywords

Darier's disease · Keratosis follicularis · Depression · Affective disorder · Molecular genetics

kungen stellten wir die Medikation auf Venlafaxin um, das aufgrund von UAW (Tachykardie, Unruhe) nur bis 225 mg dosiert werden konnte. Im Verlauf augmentierten wir mit Olanzapin, worunter sich zwar eine Stabilisierung des Zustandes, aber weiterhin keine deutliche Remission der Symptomatik zeigte.

In Anbetracht der Therapieresistenz wurde die Indikation zur Elektrokrampftherapie (EKT) gestellt. Diese wurde in einer ersten Phase über 10 Sitzungen während 4 Wochen durchgeführt, dabei wurde die kognitive Verhaltenstherapie und auch die medikamentöse Behandlung unverändert fortgesetzt. Außer einer rasch remittierenden, gering ausgeprägten retrograden Amnesie für den Zeitpunkt der Behandlung traten keine unerwünschten Wirkungen auf. Bereits unmittelbar nach der ersten EKT-Behandlung zeigte sich eine leichte Verbesserung der Symptomatik, 2 Wochen nach Behandlung kam es zu einer erheblichen Verbesserung mit nahezu vollständiger Remission der depressiven Symptome nach Ende der EKT unter Fortsetzung der Behandlung mit Venlafaxin, Olanzapin und kognitiver Verhaltenstherapie. Dies konnte in Symptomfragebögen und -interviews (Beck-Depressionsinventar, Symptomchecklist 90, Hamilton-Depressionsskala) objektiviert werden.

Nach 10 EKT-Behandlungen und einer stationären Behandlung von 9 Monaten konnte die Patientin mit einer Venlafaxin-Monotherapie von 150 mg in remittiertem und arbeitsfähigem Zustand entlassen werden. Eine unsererseits empfohlene Phasenprophylaxe mit Valproinsäure lehnte die Patientin aufgrund befürchteter unerwünschter Wirkungen ab. Da es bis dahin unter der Behandlung mit Lithium nicht zu einer Verschlechterung der dermatologischen Symptomatik gekommen war, wurde diese bei guter Wirksamkeit fortgesetzt.

Fazit für die Praxis

Der Morbus Darier ist als Risikofaktor für affektive Erkrankungen anzusehen. Beim Vorliegen eines M. Darier sollte in der klinischen Praxis eine gute Familienanamnese erhoben werden und eine genetische Beratung von Familienmitglie-

dern erfolgen. Als Phasenprophylaxe ist Lithium nicht zu empfehlen, statt dessen kann Valproinsäure verwendet werden. Orale Retinoide können zur Therapie des M. Darier wahrscheinlich ohne Einfluss auf die affektive Erkrankung eingesetzt werden.

Korrespondierender Autor

G. Wirtz

Klinik an der Lindenhöhe
Bertha-von-Suttner-Straße 1, 77654 Offenburg
wirtz@ortenau.mediclin.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Burge SM, Wilkinson JD (1992) Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol* 27:40–50
- Clark RD Jr, Hammer CJ, Patterson SD (1986) A cutaneous disorder (Darier's disease) evidently exacerbated by lithium carbonate. *Psychosomatics* 27:800–801
- Cooper SM, Burge SM (2003) Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Clin Dermatol* 4:97–105
- Cordeiro Q Jr, Werebe DM, Vallada H (2000) Darier's disease: a new paradigm for genetic studies in psychiatric disorders. *Sao Paulo Med J* 118:201–203
- Craddock N, Jones I (1999) Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 36:585–594
- Craddock N, Owen M, Burge S et al. (1994) Familial cosegregation of major affective disorder and Darier's disease (keratosis follicularis). *Br J Psychiatry* 164:355–358
- Dawson E, Parfitt E, Roberts Q et al. (1995) Linkage studies of bipolar disorder in the region of the Darier's disease gene on chromosome 12q23–24.1. *Am J Med Genet* 60:94–102
- Denicoff KD, Lehman ZA, Rubinow DR et al. (1990) Suicidal ideation in Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 22:196–198
- Ehrt U, Brieger P (2000) Comorbidity of keratosis follicularis (Darier's Disease) and bipolar affective disorder: an indication for valproate instead of lithium. *Gen Hosp Psychiatry* 22:128–129
- Ewald H, Degn B, Mors O et al. (1998) Significant linkage between bipolar affective disorder and chromosome 12q24. *Psychiatr Genet* 8:131–140
- Franks E, Guy C, Jacobsen N et al. (1999) Eleven trinucleotide repeat loci that map to chromosome 12 excluded from involvement in the pathogenesis of bipolar disorder. *Am J Med Genet* 88:67–70
- Getzler NA, Flint A (1966) Keratosis follicularis. A study of one family. *Arch Dermatol* 93:545–549
- Green E, Elvidge G, Jacobsen N et al. (2005) Localization of bipolar susceptibility locus by molecular genetic analysis of the chromosome 12q23–q24 region in two pedigrees with bipolar disorder and Darier's disease. *Am J Psychiatry* 162:35–42

- Hellwig B, Hesslinger B, Walden J (1996) Darier's Disease and psychosis. *Psychiatry Res* 64:205–207
- Hulatt L, Burge S (2003) Darier's disease: hopes and challenges. *J R Soc Med* 96:439–441
- Hull PR, D'Arcy C (2005) Acne, depression, and suicide. *Dermatol Clin* 23:665–674
- Jacobsen NJ, Lyons I, Hoogendoorn B et al. (1999) ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes. *Hum Mol Genet* 8:1631–1636
- Jacobsen NJ, Franks EK, Elvidge G et al. (2001) Exclusion of the Darier's disease gene, ATP2A2, as a common susceptibility gene for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 6:92–97
- Jones I, Jacobsen N, Green EK et al. (2002) Evidence for familial cosegregation of major affective disorder and genetic markers flanking the gene for Darier's disease. *Mol Psychiatry* 7:424–427
- Keller MB, Shapiro RW (1982) "Double depression": superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *Am J Psychiatry* 139:438–442
- Medansky RS, Woloshin AA (1961) Darier's disease. An evaluation of its neuropsychiatric component. *Arch Dermatol* 84:482–484
- Mei S, Amato L, Gallerani I et al. (2000) A case of vesiculo-bullous Darier's disease associated with bipolar psychiatric disorder. *J Dermatol* 27:673–676
- Milton GP, Peck GL, Fu JJ et al. (1990) Exacerbation of Darier's disease by lithium carbonate. *J Am Acad Dermatol* 23:926–928
- O'Malley MP, Bassett AS, Honer WG et al. (1996) Linkage analysis between schizophrenia and the Darier's disease region on 12q. *Psychiatr Genet* 6:187–190
- Ringpfeil F, Raus A, DiGiovanna JJ et al. (2001) Darier disease—novel mutations in ATP2A2 and genotype-phenotype correlation. *Exp Dermatol* 10:19–27
- Rubin MB (1995) Lithium-induced Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 32:674–675
- Ruiz-Perez VL, Carter SA, Healy E et al. (1999) ATP2A2 mutations in Darier's disease: variant cutaneous phenotypes are associated with missense mutations, but neuropsychiatric features are independent of mutation class. *Hum Mol Genet* 8:1621–1630
- Sato K, Yamasaki K, Daiho T et al. (2004) Distinct types of abnormality in kinetic properties of three Darier disease-causing sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase mutants that exhibit normal expression and high Ca²⁺ transport activity. *J Biol Chem* 279:35595–35603
- Sehgal VN, Srivastava G (2005) Darier's (Darier-White) disease/keratosis follicularis. *Int J Dermatol* 44:184–192
- Takahashi H, Atsuta Y, Sato K et al. (2001) Novel mutations of ATP2A2 gene in Japanese patients of Darier's disease. *J Dermatol Sci* 26:169–172
- Wang SL, Yang SF, Chen CC et al. (2002) Darier's disease associated with bipolar affective disorder: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 18:622–626